



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN "SALVADOR ZUBIRÁN"**

**VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO BASALES
COMO PREDICTORES DE ENFERMEDAD CARDÍACA
PRIMARIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL:

TÍTULO DE ESPECIALISTA

EN:

REUMATOLOGÍA

PRESENTA:

Benjamín Medina Fonseca

TUTOR DE TESIS:

DRA. TATIANA SOFÍA RODRÍGUEZ REYNA

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

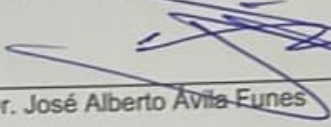
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TÍTULO DE TESIS:
VARIABLES CLÍNICAS Y DE LABORATORIO BASALES COMO PREDICTORES
DE ENFERMEDAD CARDÍACA PRIMARIA EN ESCLEROSIS SISTÉMICA (ES)

**DIRECTOR DE ENSEÑANZA INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN SALVADOR ZUBIRÁN:**

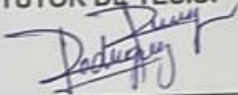




Dr. José Alberto Ávila Funes

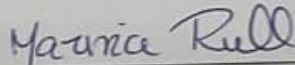
INCMSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

TUTOR DE TESIS:



Dra. Tatiana Sofía Rodríguez Reyna

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE INMUNOLOGÍA-REUMATOLOGÍA:



Dra. Marina Rull Gabayet

ÍNDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	4
II.	JUSTIFICACIÓN.....	19
III.	OBJETIVOS.....	21
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	21
V.	RESULTADOS.....	22
VI.	DISCUSIÓN.....	25
VII.	ANEXOS.....	29
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	36

I. INTRODUCCIÓN

La esclerosis sistémica (escleroderma; ES) es una enfermedad autoinmune, crónica, heterogénea, con afectación multisistémica caracterizada por daño en la microvasculatura, alteración de la inmunidad así como fibrosis generalizada de varios órganos. Se clasifica tradicionalmente en ES cutánea limitada, ES cutánea difusa, ES sin escleroderma y ES con síndrome de sobreposición, dependiendo de la extensión de su afección en piel, el daño de otros órganos, la presencia de manifestaciones de otras enfermedades autoinmunes y su asociación con el perfil de anticuerpos, con la posibilidad de un cambio en el fenotipo de la enfermedad con el paso del tiempo.^{1, 2, 3, 4}

Se ha descrito que pacientes con ES localizada, el fenómeno de Raynaud típicamente precede el involucro de la piel y otras manifestaciones de la enfermedad, por meses o años, en cambio aquellos con ES difusa tienen un curso rápidamente progresivo con extensión temprana a piel y desarrollo de complicaciones orgánicas.¹

i. Epidemiología

Su prevalencia e incidencia varían en cada región, siendo la primera estimada en 150-440 por millón de habitantes y con relación a la segunda, en EE.UU se calcula aproximadamente 14-20 casos por millón de habitantes por año, Australia de 12-20 por millón de habitantes por año, Japón 7.2 por millón de habitantes por año y Reino Unido y Europa de 3.7-23 por millón de habitantes por año, con algunas revisiones que manejan intervalos de incidencia de 10-20 por millón de habitantes por año.^{1,2}

La enfermedad tiene predominio en mujeres y en raza negra, siendo inusual la presentación en hombres, quienes conllevan un peor pronóstico por el alto riesgo de desarrollar variedad difusa, úlceras digitales e hipertensión pulmonar.^{1, 5} Se ha observado mayor afección cardíaca en pacientes con ES de inicio tardío y en aquellos con variedad difusa.^{6, 7, 8} En un análisis multivariado reciente se identificó

al género masculino como factor de riesgo independiente para el desarrollo de disfunción cardíaca de manera general con un riesgo relativo de 2.22 ($p=0.035$).⁵

ii. **Afectación cardíaca en escleroderma**

En 1926 Heine y en 1943 Weiss y Warren describieron el daño miocárdico en pacientes con ES.^{9, 10, 11} Se ha descrito como mecanismos fisiopatológicos de la afectación cardíaca a la disfunción vascular y el infiltrado inflamatorio que llevan a eventos de remodelado y reparación celular alterados mediados por factores de crecimiento y citocinas pro-fibróticas.¹ Actualmente se sabe que la afectación cardíaca corresponde a una causa mayor de mortalidad en ES, hasta en un 30% de los pacientes.¹²

El pericardio se ve afectado de manera primaria, con presencia de manifestaciones sintomáticas en un 5-16% y en autopsias hasta en 33-72%.^{13, 14, 15, 16, 17, 18}

El derrame pleural ocurre en ES y en muchas ocasiones, sin evidencia de disfunción clínica cardíaca (la cual es más evidente en la variedad difusa).¹⁹ En ocasiones se asocia a hipertensión arterial pulmonar como manifestación inicial, siendo un reto su manejo, con posible beneficio del uso de terapia inmunosupresora asociada a diuréticos en el contexto de falla cardíaca, por el alto riesgo de compromiso hemodinámico y muerte con procedimientos quirúrgicos como el drenaje percutáneo.^{15, 20} Los derrames masivos con taponamiento cardíaco son poco comunes, encontrándose reportes de casos con asociación a perfil de anticuerpos anti-topoisomerasa I o con otras enfermedades como hipertiroidismo y carcinoma papilar de tiroides.^{13, 21, 22}

Algunos estudios epidemiológicos han intentado evaluar la prevalencia de cardiopatía isquémica en pacientes con ES, pero sus resultados toman en consideración los diagnósticos de egreso de estudios poblacionales sin contar con un análisis real de todas las variables que influyeron en el desenlace cardíaco. Se ha debatido ampliamente sobre el desarrollo de fibrosis miocárdica como consecuencia directa de ES o si es secundaria a complicaciones pulmonares y/o renales. Bulkley y colaboradores realizaron 52 autopsias de pacientes en el Hospital

Johns Hopkins que ayudaron a definir la afectación cardíaca en ES; sus pacientes tenían antecedente de síntomas de falla cardíaca, angina y arritmias, y en las autopsias, encontraron bandas de contracción de necrosis y reemplazo por tejido fibrótico asociado a enfermedad coronaria sin afección pulmonar, renal o vascular sistémico que pudiera explicarlo. Se describió que este compromiso era por un mecanismo similar al "fenómeno de Raynaud" presente en la microvasculatura cardíaca.^{10, 23} Los hallazgos de fibrosis cardíaca han sido ampliamente descritos por estudios de imagen reportándose una prevalencia aproximada de 45% (12-79%).^{18, 24}

Las arritmias son frecuentes en ES, se describen fluctuaciones diarias en la frecuencia cardíaca de estos pacientes así como asociación con la presencia de palpitaciones y aparición de latidos ventriculares o auriculares prematuros.¹⁴ La patogénesis de los trastornos de conducción se ha atribuido a neuropatía autonómica cardíaca, fibrosis del sistema de conducción miocárdico y daño en la microvasculatura. Las alteraciones electrofisiológicas más comunes son: el latido ventricular prematuro, prolongación del intervalo PR, bloqueo del fascículo anterior izquierdo, defecto en la conducción intraventricular.^{14, 15, 16, 18, 25, 26, 27}

El bloqueo completo del nodo aurículo-ventricular es una manifestación poco común en ES (reportado en menos del 2% de los casos con involucro cardíaco) conllevando una morbilidad y mortalidad considerables.^{28, 29} Recientemente Paul Guzik y colaboradores describieron un caso de un paciente masculino de 42 años de nacionalidad hispana con ES variedad limitada, enfermedad pulmonar intersticial, serología positiva para anti-Ro y Anticuerpos antinucleares 1:640 que presentó bloqueo AV de tercer grado y fibrosis cardíaca, la cual pudieron corroborar con resonancia magnética logrando integrar y confirmar la etiología de dicha arritmia asociada a ES, sugiriendo este recurso como una herramienta útil en la evaluación del compromiso a este nivel.²⁸

Otra alteración descrita previamente corresponde a la prolongación del intervalo QT y por ese motivo en el 2014 Charles Massie y colaboradores realizaron un estudio de cohorte longitudinal que incluyó pacientes del registro del grupo Canadiense de investigación de Escleroderma (Canadian Scleroderma Research Group; CSRG)

donde estudiaron la asociación entre anticuerpos anti-Ro y la prolongación del intervalo QT, sin encontrar asociación estadísticamente significativos entre ambos pero en su análisis univariado y multivariado encontraron mayor duración de la enfermedad, mayor severidad y presencia de anticuerpos anti-RNA polimerasa III.³⁰ La afectación valvular tiene una baja incidencia aunque se han reportado alteraciones por autopsia hasta en un 38% de los pacientes con ES.¹⁵ El hallazgo más frecuentes es el engrosamiento nodular de la válvula mitral, y otros descritos: acortamiento de los cordones tendinosos de la válvula mitral, vegetaciones en la válvula tricuspídea, prolapso de la válvula mitral y aórtica.^{14, 15, 16, 18, 24}

iii. Definiendo afección cardíaca primaria

La afectación cardíaca ha sido descrita más frecuentemente en la ES variedad difusa (aunque puede estar presente en cualquiera), y la hipótesis más generalizada del daño miocárdico asociado, contempla anomalías en la microvasculatura que llevan a lesión por isquemia-reperfusión y posteriormente a necrosis, activación del sistema inmunitario y fibrosis tisular en parches (afecta a la capa subendocárdica con hallazgos de depósitos de hemosiderina y distribución de manera generalizada en ambos ventrículos). Se ha evidenciado hipertrofia ventricular izquierda, y engrosamiento septal en ausencia de hipertensión arterial sistémica en estudios de ecocardiograma.¹⁴

Solo la vía inflamatoria que lleva a fibrosis cardíaca presenta similitud a otras cardiomiopatías inflamatorias (falla cardíaca, cardiopatía dilatada, miocarditis no viral), convirtiendo a la afectación cardíaca en escleroderma un evento peculiar y complejo de definir.¹²

Parks propone que el mecanismo se da por cambios en la microvasculatura, sobreproducción de colágeno y alteración en la regulación inmune, con hiperplasia concéntrica de la íntima en las arterias, alteración del aporte sanguíneo miocárdico, isquemia intermitente, necrosis fibrinoide, fibrosis en parches con la subsecuente disfunción miocárdica. La disfunción sistólica y/o diastólica ocurre como resultado

de la fibrosis miocárdica y la insuficiencia cardíaca congestiva ocurre en etapas avanzadas.³¹

Se ha descrito que cierto grupo de pacientes presenta debilidad muscular proximal, elevación de creatincinasa (CK), aldolasa, electromiografía anormal y biopsia que revela fibrosis e inflamación, con mayor riesgo de alteraciones estructurales cardíacas, síntomas de falla o muerte súbita en comparación con los que no presentan dichas alteraciones.³²

La prevalencia de Síndrome de Takotsubo es de 0.2% en los pacientes con ES que ingresan a un servicio de urgencias, siendo mayor al reportado en la población general.³³ Otras alteraciones como presencia de hipertrofia pueden estar presentes afectando cavidades derechas y relacionándose a hipertensión arterial pulmonar.^{15, 16, 18, 24, 26}

A nivel molecular se ha descrito un posible rol patogénico de la familia de citocinas de IL-1 relacionado al desarrollo de enfermedad miocárdica en pacientes con ES. IL-1 pertenece a una familia de citocinas de 7 miembros con actividad agonista (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36 α , IL-36 β e IL-36 γ) y 4 miembros con actividad antagonista (IL-1Ra, IL-36R α , IL-37 y IL-38). El término IL-1 se refiere a 2 moléculas distintas, IL-1 α e IL-1 β , que comparten una secuencia homóloga y se unen al mismo tipo de receptor de IL-1 (IL-1RI), que transduce señales proinflamatorias y lleva a la síntesis y expresión de mediadores inflamatorios.¹²

La IL-1 α se expresa de manera constitutiva en células epiteliales con un perfil proinflamatorio, se libera tras la muerte celular y actúa como una “alarmina”, una señal de daño tisular para generar la activación de vías inflamatorias. La IL-1 β es producida por precursores mieloides como un “precursor” que posteriormente presenta clivaje proteico por el inflamosoma. Las citocinas proinflamatorias de la familia IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-18, IL-33, IL-36) se unen a receptores extracelulares e intracelulares induciendo activación celular a través de la vía MyD88 (Proteína primaria de respuesta de diferenciación mieloides 88), IRAK 4 (cinasa 4 asociada a IL-1R) y TRAF6 (factor 6 asociado al receptor de factor de necrosis tumoral), llevando a la activación del factor nuclear- κ B (NF- κ B).¹²

iv. Definiendo afección cardíaca secundaria

Se refiere a los cambios estructurales miocárdicos secundarios a entidades clínicas definidas como hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad renal.¹⁸

La hipertensión arterial pulmonar ocurre en 10-12% de los pacientes con ES, se asocia a la variedad limitada y la presencia de anticuerpos anticentrómero; Muy frecuentemente se diagnostica en etapas tardías debido a sus síntomas inespecíficos asociándose a mal pronóstico con una mediana de supervivencia de 1-3 años.^{18, 34, 24}

En los últimos años se ha puesto atención en la afectación extrapulmonar de la hipertensión arterial pulmonar asociada al daño endotelial con implicaciones en distintos órganos y sistemas, coexisten alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, alteración del perfil de lípidos e hipotiroidismo; disfunción musculoesquelética y de la musculatura respiratoria; alteración en el flujo sanguíneo cerebral; afectación renal y alteración vascular periférica, aumentando el riesgo de eventos coronarios.³⁵

v. ¿Cuál es la diferencia entre la enfermedad cardíaca primaria y secundaria en ES?

Se ha realizado un esfuerzo por hacer la diferenciación de daño cardíaco primario y secundario asociado a ES. La afección primaria se ha definido como la presencia de cardiomiopatía (con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva), pericarditis sintomática con dolor pericárdico, insuficiencia cardíaca exacerbada y arritmias atribuibles al daño cardíaco por la ES que ameriten tratamiento. La afección secundaria corresponde a cambios estructurales asociados a hipertensión arterial pulmonar, enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad renal o al tratamiento de las comorbilidades de este grupo de pacientes.²⁴

vi. Manifestaciones clínicas

Se describen como manifestaciones cardíacas más frecuentes disnea, palpitaciones, dolor precordial (característicamente con arterias coronarias normales), síncope y datos de insuficiencia cardíaca derecha.^{13, 14}

En una cohorte de Pittsburgh se encontró asociación entre la tasa de progresión del engrosamiento de la piel como predictor de daño cardiovascular severo siendo del 3% en aquellos con progresión severa, 1% en los de progresión lenta y 0.5% en progresión intermedia durante los primeros 2 años.³⁶

Previamente en nuestra cohorte se encontró asociación de daño cardíaco con la escala de severidad modificada de Medsger en 7/61 pacientes (5 variedad difusa y 2 limitada) así como asociación con la presencia de anticuerpos anti-Ku.³⁷

Se estima que la mayoría de los pacientes con afectación cardíaca cursan asintomáticos, siendo sintomáticos solo del 10-30%.^{18, 38, 39} Las manifestaciones de mayor presentación son: disnea, disminución de la tolerancia al ejercicio, fatiga y/o dolor torácico; Se han propuesto algoritmos pero aún no se llega a un consenso para homogeneizar el abordaje inicial en estos pacientes.¹⁸

Pacientes con ES y enfermedad coronaria presentan mayor riesgo que la población general de vasoespasma coronario, se describe un fenómeno de "Raynaud cardíaco", con afectación en los segmentos arteriales pequeños. Previamente en nuestra cohorte se encontró nula o escasa aterosclerosis coronaria sin asociación al daño cardíaco por ES.^{14, 24, y 40}

A nivel periférico el fenómeno de Raynaud es un signo de disfunción vascular y se observa hasta en un 90% de pacientes, asociándose a úlceras digitales isquémicas. En presencia de anticuerpos anti centrómero puede cursar con hipertensión arterial pulmonar, úlceras digitales o pérdida de algunos dedos.^{1, 16, 18, 41}

vii. Estudios de gabinete para el abordaje diagnóstico

Radiografía de tórax

La valoración con este estudio es de especial utilidad para visualizar anomalías en el parénquima pulmonar relacionadas a la ES, así como identificar datos sugestivos de crecimiento de cavidades derechas del corazón que pueden ser secundarias a hipertensión pulmonar o disfunción diastólica.^{18, 42}

Registro electrocardiográfico

Un electrocardiograma con 12 derivaciones es de mucha utilidad en pacientes con ES y a lo largo de los años ha permitido visualizar de manera indirecta la actividad eléctrica del corazón desde distintos planos, identificando anomalías en la conducción aurículo-ventricular, bloqueos del nodo AV, ondas Q septales con QRS estrechos, bloqueos completos de rama o alteraciones en la repolarización y prolongación del intervalo QT. El bloqueo completo de rama derecha es un predictor de mortalidad temprana en ES, la prolongación del QTc se ha asociado a mayor duración y severidad de la enfermedad. En caso de pericarditis aguda puede encontrarse depresión del intervalo PR y/o elevación del segmento ST.^{18, 43}

Una variante de este estudio corresponde al sistema de monitoreo electrocardiográfico continuo y ambulatorio (Holter), siendo un sistema digital que permite el registro de la actividad eléctrica del corazón y alteraciones en el ritmo en un período mínimo de 24 horas. Como se ha comentado, los pacientes con ES presentan fibrosis en parches en distintas zonas miocárdicas, que pueden ser sustrato para la generación de arritmias supraventriculares o ventriculares. Se han reportado latidos ventriculares prematuros y anomalías en la repolarización cardíaca con alteración en la dinámica del QT con el uso de monitoreo Holter de 24 horas así como fluctuaciones en la frecuencia cardíaca en pacientes con ES. El uso de este estudio puede ser de especial utilidad para identificar pacientes con riesgo elevado de desarrollar arritmias letales.^{14, 44}

Ecocardiograma

Desde hace muchos años se ha reportado una alta prevalencia de anomalías cardíacas visualizadas en estudios de ecocardiografía en pacientes con ES asintomáticos desde un 40-69%.^{14, 45}

El uso del ecocardiograma para diagnóstico de hipertensión arterial pulmonar es muy útil con una sensibilidad alta de 90%, especificidad de 90.3%, un valor predictivo positivo de 69.2% y un valor predictivo negativo de 96%.⁴⁶

Expertos en el tema recomiendan la realización de un ecocardiograma basal a todo paciente con ES (incluso estando asintomáticos), como protocolo de búsqueda intencionada de cambios estructurales en el miocardio, aunque no hay evidencia que el seguimiento anual con este estudio mejore la sobrevida o la progresión de la enfermedad.⁴⁶

Los parámetros de ecocardiografía doppler permiten una medición directa de las velocidades y patrones de movimiento del tejido miocárdico, permite realización de mediciones que evalúan la contracción y rigidez del tejido. Se ha encontrado mayor evidencia de alteraciones en pacientes con ES como el diámetro interno de la aurícula izquierda, el grosor del tabique interventricular, el grosor de la pared posterior, la velocidad del flujo al final de la diástole y el índice E/A.^{18, 47, 48, 49}

Se puede evidenciar derrame pericárdico en 41% de pacientes con ES y en la mayoría son pequeños y sin manifestaciones clínicas asociadas.⁵⁰

Con la modalidad Ecocardiograma doppler se ha observado una alta prevalencia de anomalías diastólicas izquierdas y derechas, cierto grado de insuficiencia mitral y engrosamiento mitral subvalvular.⁵¹

Resonancia magnética

Como se describió anteriormente, la enfermedad cardíaca asintomática puede presentarse en un porcentaje elevado de pacientes con ES y se incluye dentro de las primeras 3 causas de muerte en ES. Desde hace varios años se ha puesto especial atención al uso de protocolos de imagen con resonancia magnética (RM) cardíaca estándar que incluya cine y realce tardío con gadolinio (RTG), que permiten visualizar zonas de fibrosis miocárdica no isquémica.^{18, 52, 53}

Se ha reportado reducción significativa del volumen telediastólico del ventrículo derecho e izquierdo, fracción de eyección del ventrículo derecho anormal y anomalías cinéticas de las cavidades cardíacas.^{54, 55}

Previamente se ha reportado que la fibrosis en segmentos medios del ventrículo izquierdo visualizada por RM cardíaca corresponde a un factor independiente de desarrollo de insuficiencia cardíaca. Actualmente se están incorporando nuevas técnicas de RM como el mapeo de fibrosis miocárdica T1 que pueden ser útiles para futuros estudios de asociación, identificando factores.⁵⁶ Un estudio encontró asociación entre la duración de la enfermedad con el número de segmentos cardíacos con anomalías en su cinética y reforzamiento tardío del medio de contraste.⁵⁵

En un estudio Mavrogeni y colaboradores utilizaron los criterios de Lake Loise⁵⁷ para valorar la presencia de miocarditis por resonancia magnética: 1. *Evaluación del edema miocárdico con base en la relación entre la señal de intensidad del miocardio vs intensidad del músculo esquelético en imágenes STIR T2*; 2. *Reforzamiento temprano con gadolinio en T1-W multicorte spin echo obtenidas en orientación axial antes y después de administrar un bolo de 0.1mmol/kg de Gd-DTPA a un minuto de la inyección en la misma área que las imágenes STIR T2*; y *Reforzamiento tardío con gadolinio se valora 15 minutos después de la administración de otra 0.1mmol/kg de Gd-DTPA usando una secuencia de recuperación inversa. Considerándose a la examinación positiva para miocarditis si están presentes 2/3 índices.*⁵⁷ Todos los pacientes evaluados en dicho estudio mostraron función biventricular normal, índices inflamatorios sanguíneos sin alteraciones, pero 7/62 con ES difusa y 2/20 con ES limitada fueron positivos en los tres criterios de Lake Loise para miocarditis pese a la ausencia de síntomas. Recibieron tratamiento y en el seguimiento de control se normalizaron los índices de miocarditis.⁵⁸

Angiotomografía computada de arterias

La angiotomografía computarizada coronaria utiliza una inyección de material de contraste con yodo y la exploración por tomografía computarizada para examinar las arterias que irrigan sangre al corazón, y determinar algún defecto de llenado debido a la acumulación de placa de ateroma. La anatomía coronaria fue analizada previamente en nuestra cohorte por angiotomografía coronaria observándose normal en 93% de los pacientes analizados, con hallazgo de aterosclerosis no

significativa en 15.5%, excluyendo a la enfermedad de las arterias coronarias como causa de fibrosis miocárdica.⁴⁰

Imagen nuclear

La tomografía computada con emisión de positrones (SPECT) puede ser utilizada para valorar isquemia o perfusión miocárdica. El incremento de la captación FDG del ventrículo derecho se correlaciona con empeoramiento de inicio temprano y altas tasas de mortalidad, aunque aún no se ha determinado su utilidad como biomarcador de daño cardíaco en ES.¹⁸

En el estudio de Kahan y colaboradores utilizando SPECT encontraron en el 100% de sus pacientes estudiados anomalías en la perfusión con Talio.^{14, 59}

Si bien estos estudios son sensibles para detectar defectos en la perfusión, la resonancia magnética confiere mayor beneficio al no conllevar un riesgo adicional de exposición de radiación.¹⁸

Caminata de 6 minutos

Al ser una prueba simple, no costosa y reproducible se ha considerado como herramienta en la valoración de los pacientes con ES, principalmente en aquellos con hipertensión arterial pulmonar y neumopatía intersticial, aunque puede malinterpretarse la información arrojada por dicha prueba. En un estudio reciente de pacientes con ES, se encontró asociación de la caminata de 6 minutos con la variación de la frecuencia cardíaca durante la prueba y la frecuencia cardíaca en reposo, pudiendo estar en relación con la limitada capacidad de los pacientes para realizar las actividades, la falta de motivación o una incompetencia cronotrópica (la incapacidad de aumentar la frecuencia cardíaca 80% del valor predicho ante un ejercicio máximo) siendo alguna de las anteriores descritas, la causa de la intolerancia al ejercicio.⁶⁰

viii. Otros potenciales marcadores de riesgo

Serología en enfermedad cardíaca primaria

En 2019 se describió en nuestra cohorte de ES la importancia de la elevación de la proteína C reactiva (PCR) ultrasensible como predictor de mortalidad (RM 11.9 IC95% 2.1-65.7, p=0.005).⁵³

Los niveles séricos de NT-pro-BNP son marcadores serológicos sensibles y específicos de alteraciones en la presión arterial pulmonar evidenciado por ecocardiograma.^{46, 61, 62, 63}

Dumitru y colaboradores describieron en el 2021, 2 cohortes de pacientes de ES en Polonia y Reino Unido, con seguimiento por 6 años. Estudiaron como evento primario el desarrollo de un episodio de miocarditis, arritmias cardíacas o alteración clínica funcional relevante por ecocardiograma (FEVI <50%) y/o disfunción diastólica con grado > 1. Ellos encontraron que solo el 13.5% de los pacientes de su cohorte de ES desarrollaron eventos cardiovasculares (ECV) y que la probabilidad de ECV fue mayor en aquellos con NT-proBNP por arriba del valor de referencia OR=5.335, p=0.040.⁶⁴

Con relación al perfil inmunológico se ha observado mayor asociación de los anticuerpos anti-centrómero a variedad limitada y los anticuerpos topoisomerasa-I ó los RNA-polimerasa III a la variedad difusa. Se ha observado en pacientes afroamericanos mayor predominio de anticuerpos anti-topoisomerasa I y menor positividad para anti-centrómero.¹ Se ha descrito asociación de algunos autoanticuerpos séricos en pacientes con ES con mayor riesgo de enfermedad cardíaca, aunque estos hallazgos varían de una cohorte a otra. La mayor asociación ha sido con anticuerpos anti-Ku, anti-histona y anti-RNA polimerasa (I,II y III), aunque ha habido diferencias poblacionales al momento de describir estos hallazgos.^{24, 39, 37, 65} Se ha encontrado asociación en aquellos pacientes con anticuerpos anti-Scl70 y anti-U3 RNP (16% y 18%, respectivamente), aunque algunos autores no encontraron una relación estadísticamente significativa con la presencia de anti-U3 RNP.^{66, 67}

Otros anticuerpos en donde se ha descrito asociación son: ACA (4%), anti-RNA polimerasa III (7%), anti-U1 RNP (11%), anti-PmScl (6%) y anti-Th/To (7%).^{24, 37, 39}

Previamente en nuestra cohorte se encontró asociación entre la presencia de anticuerpos anti-Ku a mayor frecuencia de hipertensión arterial pulmonar y mayor frecuencia de afección cardíaca.³⁷

Ceribelli y colaboradores determinaron que aquellos pacientes con ES con presencia de anticuerpos anti-Th/To a títulos mayores que los anti-ACA tienen mayor prevalencia de pericarditis.⁶⁸

Barsotti y colaboradores refieren a las troponinas de alta sensibilidad como potenciales marcadores para distinguir pacientes con ES con involucro cardíaco silente sugiriendo un valor de corte de 16 ng/ml que otorga una sensibilidad de 66.7% y una especificidad de 83%.⁶¹

Angela Chialà y colaboradores encontraron a la adiponectina y la visfatina (productos del tejido adiposo, linfocitos y macrófagos) como potenciales biomarcadores de actividad de la enfermedad y desarrollo de derrame pericárdico en pacientes con ES, encontrando relación estadísticamente significativa en sus niveles anormales cuando los compararon con pacientes de ES sin desarrollo de derrame pericárdico ($p=0.027$ y $p=0.032$ respectivamente), sugiriendo la necesidad de estudiar el rol del tejido adiposo y el sistema inmunológico en el desarrollo de esta complicación cardíaca.⁶⁹

ix. Tratamiento

No hay una guía para el manejo de la enfermedad miocárdica primaria asociada a ES y ninguna estrategia inmunomoduladora ha demostrado beneficio en reducir específicamente la fibrosis cardíaca. Actualmente se recomienda que su tratamiento sea con base a las manifestaciones del paciente siguiendo las recomendaciones internacionales actuales publicadas para la población general tomando en consideración la estratificación del riesgo cardiovascular, la presencia de algún síndrome coronario agudo y el tiempo de evolución, así como determinar el riesgo de eventos hemorrágicos para la duración de dicho tratamiento. Los algoritmos incluyen estudios invasivos (angiografía coronaria con colocación de stents, etc), tratamiento médico con fármacos antiplaquetarios (ácido acetilsalicílico 75-100 mg

diarios), inhibidores del receptor P2Y₁₂ (prasugrel, ticagrelor o clopidogrel dependiendo las características del paciente), fármacos hipolipemiantes, nitratos y calcioantagonistas. (**Anexos:** Tabla 1) ^{18, 70, 71}

El manejo de insuficiencia cardíaca generalmente es similar al de la población general. Es de importancia conocer la fracción de eyección del ventrículo izquierdo previo al inicio del tratamiento y conocer las distintas opciones terapéuticas que van desde diuréticos de asa, así como beta bloqueadores no selectivos para evitar empeoramiento de vasorreactividad, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de receptores de angiotensina que en conjunto disminuyen hospitalizaciones y muerte en aquellos con fracción de eyección disminuida. La individualización del manejo de estos pacientes es determinante y se recomienda seguir las pautas propuestas en las guías actuales.⁷²

En la pericarditis aguda asociada a ES, puede utilizarse terapia con anti-inflamatorios no esteroideos con monitoreo de la función renal. En caso de tamponade o pericarditis constrictiva los pacientes pueden beneficiarse con intervenciones quirúrgicas, así como en pacientes con valvulopatía en donde el reemplazo valvular en ocasiones se justifica. Pacientes con arritmias asociadas en ocasiones pueden requerir terapia de resincronización cardíaca o trasplante. En el caso de miocarditis asociada a ES el uso de esteroides puede mejorar ciertos aspectos o incluso inmunomoduladores. En presencia de disfunción sistólica los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y beta bloqueadores ayudan con la sintomatología. Y para la mejoría de la función ventricular izquierda vasodilatadores como bosentan, sildenafil e iloprost.⁷³

Recientemente en un ensayo clínico se investigó el uso de vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, encontrándose una asociación del primer grupo con menor incidencia de arritmias ventriculares y del segundo con disminución en la incidencia de bloqueo cardíaco y/o alteraciones en onda Q y/o requerimiento de implante de marcapasos cardíaco.⁷⁴

II. JUSTIFICACIÓN

En múltiples estudios se ha descrito la afectación cardíaca como un desenlace importante en los pacientes con ES.^{1, 24} El daño a distintos órganos y sistemas es parte de la historia natural de la ES y su definición conceptual ha sido tema de discusión a lo largo de los años. Recientemente se ha definido como la pérdida irreversible y permanente de la estructura anatómica o función fisiológica, causada por ES y no secundaria al tratamiento de sus comorbilidades.⁷⁵

Steen y colaboradores definieron daño grave cardiovascular tomando en consideración los siguientes puntos: 1. *Presencia de cardiomiopatía con disminución de la fracción de eyección ventricular izquierda con síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva*; 2. *Presencia de pericarditis sintomática con dolor pericárdico*; 3. *Insuficiencia cardíaca exacerbada*; 4. *Arritmia atribuible al daño cardíaco por la ESD que amerite tratamiento*. Los pacientes con *disminución no sintomática de la fracción de eyección ventricular, derrame pericárdico asintomático o arritmias asintomáticas, y los cambios no específicos en el ecocardiograma, el electrocardiograma o vigilancia con Holter* no entran en la clasificación de daño cardíaco grave para estos autores.⁷⁶

En la cohorte de Steen y Medsger, el 15% de sus pacientes desarrolló daño grave cardiovascular y en el ajuste de seguimiento a 3 años realizado por Rojas y colaboradores donde compararon una cohorte mexicana con la cohorte de Pittsburgh encontraron una incidencia acumulada de daño miocárdico grave de 1.6% contra 8%, pudiendo haber jugado un papel importante las diferencias demográficas, genéticas, de tratamiento, entre otras al comparar ambos grupos.^{27,}

76

Medsger y Masi mostraron evidencia que pacientes con manifestaciones evidentes de daño cardíaco en ES presentan un riesgo de mortalidad a 5 años de 70%.^{14, 77}

En 1991 Philip Clements y colaboradores desarrollaron un índice para predecir supervivencia en pacientes con ES y afección cardíaca. Pese a algunos problemas metodológicos, encontraron que la presencia de derrame pleural severo y la

desviación del eje eléctrico a la izquierda fueron variables que de manera independiente predijeron la mortalidad en este grupo de pacientes.^{14, 78}

Recientemente el grupo de trabajo de SCTC (*Scleroderma Clinical Trials Consortium*) a través de una revisión sistemática de la literatura y consulta con expertos reumatólogos y no reumatólogos desarrolló un índice de 23 ítems de los cuales 4 pertenecen al área cardiovascular (1. *Hipertensión arterial pulmonar definida como presión arterial pulmonar en reposo ≥ 25 mmHg y onda de presión de la arteria pulmonar ≤ 15 mmHg con cateterismo de corazón derecho; 2. Disfunción del ventrículo derecho moderado a severo evidenciado por ecocardiograma por un cardiólogo experto; 3. Enfermedad miocárdica atribuida a ES basado en la constelación de hallazgos clínicos y de investigación por ejemplo, síncope secundario a anormalidad de conducción, arritmia que requiere desfibrilador, bloqueo cardíaco que requiera colocación de marcapasos o ablación, disfunción sistólica o diastólica evidenciada por ECOTT; y 4. Presencia de derrame pericárdico moderado a severo equivalente ≥ 1 cm por ECOTT, presente al menos por 6 meses). Este índice se diseñó como un método sencillo de identificar el daño en pacientes por su alta morbilidad y mortalidad así como facilitar la incorporación de los mismos en ensayos clínicos.⁷⁵*

Si bien se han identificado manifestaciones de daño en cualquier estructura cardíaca (enfermedad pericárdica, alteraciones en el sistema de conducción cardíaco, daño miocárdico directo, insuficiencia cardíaca, enfermedad de las arterias coronarias, entre otros), son pocos los estudios que han identificado de manera precisa qué factores predisponen a su desarrollo y si hay alguna intervención que pueda evitarlo. Se sospecha que las manifestaciones cardíacas primarias (sin tomar en cuenta a la hipertensión arterial pulmonar) son resultado de una alteración en la microcirculación, daño vascular, fibrosis, generación de anticuerpos y la alteración en la estructura de las cavidades cardíacas.^{25, 79}

En la literatura se reportan electrocardiogramas basales anormales en pacientes con ES en un 25-75%, que determinan de manera independiente el riesgo de mortalidad asociada a arritmias, mismo que representa el 6% de la mortalidad por todas las causas en ES de acuerdo con la EUSTAR. Dicho grupo encontró una

asociación directa con el incremento de mortalidad en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida (RR: 2.86, $p < 0.001$), palpitaciones (RR: 1.30, $p < 0.048$) e hipertensión arterial sistémica (RR: 1.38, $p = 0.007$). La cohorte de GENISOS encontró a la presión arterial sistémica y las arritmias cardíacas como factores cardíacos independientes de mortalidad (con un riesgo relativo de 2.18 y una $p = 0.035$ para arritmias cardíacas).^{25, 26, 41}

Liu-Yan Nie y colaboradores encontraron una prevalencia estimada de afectación cardíaca en pacientes con ES de 15-35% y una mortalidad de 27.2%, mayor a la reportada por el grupo de EUSTAR.⁵⁶

En una revisión reciente se reportó una mayor incidencia de taquicardia sinusal en pacientes con ES (81 ± 11 latidos por minuto), presentándose mayormente en la variedad localizada. La arritmia reportada más comúnmente corresponde al latido ventricular prematuro (20-67%), aunque otras arritmias se reportan de manera variable (taquicardia ventricular de 7-28% y arritmias supraventriculares de 32-66%).⁷⁹

Debido a la heterogeneidad en la presentación de las manifestaciones de afectación cardíaca por ES, y a la gran diversidad de hallazgos clínicos, de imagen e histopatológicos que se le atribuyen, resulta difícil conseguir criterios para clasificar el daño cardiovascular en esta patología.⁸⁰

Se desea describir si las características de la cohorte de ES del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán corresponden a los hallazgos realizados en revisiones sistemáticas en otras partes del mundo así como identificar algún factor modificable para prevenir estas complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes con ES.

III.- OBJETIVO DEL ESTUDIO.

Determinar el papel de las variables clínicas y de laboratorio basales como predictores de desenlaces cardíacos en pacientes con ES.

IV.- HIPÓTESIS

Las variables clínicas y de laboratorio basales se asocian a desenlaces cardíacos en pacientes con escleroderma.

V.- MATERIAL Y MÉTODOS.

Se desarrolló un estudio prospectivo unicéntrico que incluyó pacientes de la cohorte de ES (criterios ACR/EULAR 2013 y/o LeRoy-Medsgger) del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), registrados entre enero de 2006 y enero de 2016, con al menos 5 años de seguimiento, que contarán con electrocardiograma basal, al menos dos ecocardiogramas transtorácicos, y/o RMN cardíaca. Excluimos pacientes con sobreposición con otras enfermedades de tejido conectivo (enfermedad mixta del tejido conectivo, lupus eritematoso generalizado, miopatía inflamatoria, artritis reumatoide, etc.) o que previo al diagnóstico de ES tuvieran cardiopatía conocida. Se recabaron variables demográficas, clínicas, de laboratorio y gabinete basales, se evaluó la progresión de la enfermedad con la escala de gravedad de Medsgger y se registraron desenlaces cardíacos (infarto del miocardio, angina, insuficiencia cardíaca, enfermedad pericárdica, arritmias, muerte y muerte por causa cardíaca).

VI.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva, prueba U de Mann-Whitney para variables numéricas y Chi-cuadrada o exacta de Fisher, según correspondiera, para las variables nominales. El análisis se realizó utilizando el software IBM-SPSS versión 26.

VII. RESULTADOS.

De los 470 pacientes de la cohorte de ES, 66 cumplieron los criterios de inclusión. El 95% fueron mujeres, 27 variedad limitada (42.9%), 36 con enfermedad difusa (57.1%), con una duración media de la enfermedad en años de 9.7 (\pm 7.7). Dentro de las comorbilidades evaluadas, 19 pacientes (30.1%) tenían historia de tabaquismo, 9 (13.6%) tenían hipertensión arterial sistémica, 7 (11.1%) hipotiroidismo, 2 pacientes tenían dislipidemia, 1 paciente cumplía criterios de obesidad y 1 paciente tenía diabetes tipo 2. De manera basal encontramos positividad para anticuerpos anti-nucleares en 48 de los 63 pacientes (76%), anticuerpos anti-centrómero en 9 (14.2%), anticuerpos anti-Scl 70 en 17 (26.9%) y otros anticuerpos en 10 (27.7%).

El tabaquismo no se asoció de manera significativa a alguno de los desenlaces evaluados; El antecedente de hipertensión arterial sistémica de manera basal se asoció a mortalidad (RR 4.4 IC95% 0.967-20.02, $p=0.43$) y no tuvo significancia estadística con el resto de los desenlaces estudiados; Las alteraciones tiroideas no se asociaron a los desenlaces estudiados; La dislipidemia basal se asoció a enfermedad pericárdica (RR 28.5 IC95% 1.27- 638.89, $p= 0.003$) sin significancia estadística con el resto de desenlaces evaluados; El paciente con diabetes tipo 2, desarrolló insuficiencia cardíaca (RR 0.083, IC95% 0.036-0.193 $p=0.002$) y falleció durante el seguimiento (RR 0.183, IC95% 0.107-0.313, $p=0.042$); El paciente con obesidad desarrolló insuficiencia cardíaca (RR 0.083 IC95% 0.036-0.193, $p=0.002$), afección pericárdica (RR 0.033 IC95% 0.009-0.130, $p< 0.001$) y falleció durante el seguimiento (RR 0.183 IC95% 0.107-0.313, $p=0.042$).

De las manifestaciones basales, la presencia de artritis no se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p=0.202$), ni del dominio cardíaco ($p=0.561$), cardiopatía isquémica ($p=0.955$), angina ($p=0.460$), modificación en el mRSS ($p=0.484$), insuficiencia cardíaca ($p=0.60$), enfermedad pericárdica ($p=0.718$), arritmias ($p=0.658$), anormalidades en la conducción ($p=0.123$), miocarditis por resonancia magnética ($p=0.141$), fibrosis por resonancia magnética ($p=0.754$), lesión valvular ($p=0.561$) ó muerte ($p=0.401$); La presencia de frotos tendinosos se asoció a angina (RR 10.0 IC95% 1.70-58.58, $p=0.003$) y muerte durante el

seguimiento (RR 10.25 IC95% 2.47-42.37, $p < 0.001$), pero no se asoció progresión de enfermedad por Medsger ($p = 0.860$), ni del dominio cardíaco ($p = 0.088$), cardiopatía isquémica ($p = 0.094$), modificación en el mRSS ($p = 0.674$), insuficiencia cardíaca ($p = 0.677$), enfermedad pericárdica ($p = 0.102$), arritmias ($p = 0.590$), miocarditis por resonancia magnética ($p = 0.18$), fibrosis por resonancia magnética ($p = 0.820$) ó lesiones valvulares ($p = 0.088$); La presencia de úlceras digitales se asoció a modificación en el mRSS ($p = 0.002$), pero no se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p = 0.689$), ni del dominio cardíaco ($p = 0.465$), cardiopatía isquémica ($p = 0.862$), angina ($p = 0.247$), insuficiencia cardíaca ($p = 0.889$), enfermedad pericárdica ($p = 0.460$), arritmias ($p = 0.875$), anormalidades en la conducción ($p = 0.498$), miocarditis por resonancia magnética ($p = 0.283$), fibrosis por resonancia magnética ($p = 0.360$), lesión valvular ($p = 0.465$) ó muerte ($p = 0.484$); La presencia de disfagia se asoció con progresión del dominio cardíaco de Medsger (RR 9.85 IC95% 1.19-81.41, $p = 0.013$), y no con progresión de enfermedad medida por dicha escala ($p = 0.202$), ni con cardiopatía isquémica ($p = 0.408$), angina ($p = 0.516$), modificación en el mRSS ($p = 0.259$), insuficiencia cardíaca ($p = 0.141$), enfermedad pericárdica ($p = 0.310$), arritmias ($p = 0.651$), miocarditis por resonancia magnética ($p = 0.141$), fibrosis por resonancia magnética ($p = 0.084$), lesión valvular ($p = 0.561$) ó muerte ($p = 0.145$); La presencia de enfermedad pulmonar intersticial se asoció con mortalidad (RR 10.56 IC95% 1.26-88.18, $p = 0.010$) y mortalidad cardiovascular ($p = 0.032$). No se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p = 0.170$), ni del dominio cardíaco ($p = 0.109$), cardiopatía isquémica ($p = 0.086$), angina ($p = 0.885$), modificación en el mRSS ($p = 0.362$), insuficiencia cardíaca ($p = 0.751$), enfermedad pericárdica ($p = 0.153$), arritmias ($p = 0.611$), miocarditis por resonancia magnética ($p = 0.751$), fibrosis por resonancia magnética ($p = 0.751$) ó lesiones valvulares ($p = 0.109$); La presencia de miositis se asoció a insuficiencia cardíaca durante el seguimiento (RR 8.0 IC95% 1.29-49.44, $p = 0.012$) y muerte (RR 7.17 IC95% 1.81-28.38, $p = 0.002$), no se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p = 0.583$), ni del dominio cardíaco ($p = 0.187$), cardiopatía isquémica ($p = 0.408$), angina ($p = 0.774$), modificación en el mRSS ($p = 0.932$), enfermedad pericárdica ($p = 0.083$), arritmias ($p = 0.145$), miocarditis por resonancia magnética

($p=0.635$), fibrosis por resonancia magnética ($p=0.308$) ó lesiones valvulares ($p=0.493$); La crisis renal por escleroderma se asoció a mortalidad (RR 16.0 IC95% 1.49-171.58, $p=0.004$) y no se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p=0.096$), ni del dominio cardíaco ($p=0.063$), cardiopatía isquémica ($p=0.456$), angina ($p=0.370$), modificación en el mRSS ($p=0.659$), insuficiencia cardíaca ($p=0.292$), enfermedad pericárdica ($p=0.055$), arritmias ($p=0.499$), anormalidades en la conducción ($p=0.768$), miocarditis por resonancia magnética ($p=0.292$), fibrosis por resonancia magnética ($p=0.920$) ó lesiones valvulares ($p=0.448$).

Con relación a los estudios de gabinete iniciales, la alteración basal de la conducción eléctrica medida por ECG se asoció con progresión de enfermedad medida por escala de gravedad de Medsger (RR 8.7, $p=0.003$), progresión del dominio cardíaco de Medsger (RR 15.9 IC95% 2.99-84.91, $p<0.001$), lesión valvular (RR 4.98 IC95% 1.251-19.82, $p=0.016$) y muerte por causas cardiovasculares (RR 6.85 IC95% 1.149-40.9, $p=0.019$) y no se encontró asociación con cardiopatía isquémica ($p=0.117$), angina ($p=0.065$), enfermedad pericárdica ($p=0.405$) o arritmias ($p=0.293$). El derrame pericárdico identificado por estudio de imagen se asoció con mortalidad (RR 34.28 IC95% 3.47-338.16, $p<0.001$) e insuficiencia cardíaca (RR 17.33 IC95% 2.396-125.38, $p=0.001$), y no se asoció a progresión de enfermedad por Medsger ($p=0.231$), ni del dominio cardíaco ($p=0.344$), cardiopatía isquémica ($p=0.321$), angina ($p=0.358$), modificación en el mRSS ($p=0.50$), insuficiencia cardíaca ($p=0.001$), arritmias ($p=0.399$), anormalidades en la conducción ($p=0.362$), miocarditis por resonancia magnética ($p=0.042$), fibrosis por resonancia magnética ($p=0.70$) ó lesiones valvulares ($p=0.344$). El realce tardío con gadolinio en resonancia magnética se asoció con progresión del dominio cardíaco (RR 4.77, IC95% 1.388-16.416, $p=0.010$), angina (RR 5.21 IC95% 1.01-26.78, $p=0.034$), e infarto (RR 14.66, IC95% 2.54-84.7 $p<0.001$) más no con el resto de los desenlaces estudiados. Las anormalidades reportadas en los estudios de Holter y el resto de parámetros bioquímicos no tuvieron significancia estadística. No se analizaron niveles séricos de interleucinas, BNP, pro-BNP, CPK o troponinas.

En total 12 pacientes fallecieron en el seguimiento, de los cuales 6 muertes fueron atribuidas directamente a causas cardiovasculares; en este último grupo 33%

presentaron desviación del eje a la derecha en su electrocardiograma basal (RR 28.0 IC95% 2-379.2, $p=0.022$). Del total de pacientes que fallecieron durante el seguimiento, el 100% fueron mujeres, 83.3% con variedad difusa, 16.6% con diagnóstico de hipertensión arterial sistémica 25% presentaron historia de tabaquismo y el 100% tuvo positividad para anticuerpos anti-nucleares.

En el análisis univariado se encontró asociación entre mayor puntaje basal de mRSS con angina/infarto ($p=0.009$), por otro lado, se encontró asociación entre mayor puntaje de Medsger basal, de los dominios general y renal, con mortalidad ($p=0.009$, $p<0.001$ y $p=0.035$, respectivamente).

VIII. DISCUSIÓN.

Debido a la heterogeneidad de las manifestaciones asociadas a la afectación cardíaca por ES, y a la gran diversidad de hallazgos clínicos, de imagen e histopatológicos que se le atribuyen, resulta difícil conseguir criterios para clasificar el daño de este órgano en ES.⁸⁰

La prevalencia de la afección cardíaca varía ampliamente en los distintos estudios llegando a reportarse entre 7-39%. Las manifestaciones mayormente reportadas han sido palpitations, pericarditis y derrame pericárdico; también se ha descrito trastornos en la conducción cardíaca en los electrocardiogramas basales de los pacientes con ES.^{76, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88} (**Anexos:** Tabla 2 y 3)

Los parámetros de ecocardiografía (ECOTT) en donde se ha evidenciado mayor afección en pacientes con ES son el diámetro interno de la aurícula izquierda, grosor del tabique interventricular, grosor de la pared posterior, velocidad del flujo al final de la diástole y el índice E/A. Se puede encontrar derrame pericárdico en 41% de pacientes con ES y en la mayoría son pequeños y asintomáticos.^{32, 38, 89, 90, 91} Si bien, el ECOTT es fácilmente reproducible en el seguimiento de los pacientes con ES, los hallazgos de distintos grupos de trabajo en ES como por mencionar al grupo DETECT y al grupo Australiano de Interés en Escleroderma (Australian Scleroderma Interest Group; ASCS), señalan resultados controvertidos en cuanto a su utilidad y consideran implementar otras variables de estudio como características clínicas basales, pruebas de función respiratoria y marcadores serológicos para pacientes

con daño cardíaco, principalmente hipertensión arterial pulmonar (sin hacer distinción entre afección primaria y secundaria).⁴⁶ En el estudio multicéntrico del grupo DETECT participaron 62 centros de Norteamérica, Europa y Asia e incluyeron 466 con ES y riesgo aumentado de hipertensión arterial pulmonar. Se les realizaron distintas valoraciones con métodos no invasivos para producir un cribaje de predicción de riesgo con un sistema de pasos que permitiera referirlos a ECOTT y a cateterismo cardíaco derecho, encontrando que las pruebas de función respiratoria (PFRs) y los niveles séricos de péptido NT-proBNP eran adecuadas para sugerir qué pacientes tenían más riesgo de HAP sin necesidad de la realización de ECOTT en todos los pacientes con ES.⁹² El estudio multicéntrico realizado por el ASCS buscó analizar las características clínicas de los pacientes con ES para determinar el riesgo de desarrollo de HAP, en 13 centros Australianos, incluyendo 1579 pacientes a los que se les realizó cateterismo cardíaco derecho. En el análisis multivariado observaron significancia estadística con 6 variables: anticuerpos anti-centrómero, estenosis esofágica, calcinosis, úlceras digitales, enfermedad pulmonar intersticial y presencia de síntomas "sicca", respaldando la importancia de otras variables no invasivas para detectar esta entidad.⁹³ Parece que la información proporcionada por el ECOTT pudiera confundir el panorama general en casos en que se reporte un estudio normal y se debería tomar en consideración el resto del perfil clínico del paciente durante el seguimiento para determinar quienes pudieran beneficiarse de estudios invasivos (p. ej., cateterismo cardíaco derecho).⁴⁶

Con relación al uso de resonancia magnética cardíaca en ES, previamente se ha reportado la asociación de algunas alteraciones, como el realce tardío con gadolinio, con fibrosis miocárdica hasta en un 45%, así como su asociación con la variedad difusa y FEVI disminuida.^{40, 53}

Se sabe la implicación de citocinas y mediadores inflamatorios (por ejemplo citocinas de la familia de citocinas de IL-1) en los procesos que llevan al daño cardíaco y queda pendiente abordar su papel en nuestra cohorte. Previamente se ha reportado un mayor riesgo de afección cardíaca en hombres, pero dicha observación no fue posible de evaluar en nuestro estudio por el tamaño de la muestra.⁵

Se incluyeron 66 pacientes de la cohorte de ES al análisis, observando como comorbilidades principales el tabaquismo e hipertensión arterial sistémica. La hipertensión arterial sistémica basal se asoció a mortalidad (RR 4.4 IC95% 0.967-20.02, $p=0.43$), considerándose un antecedente de relevancia en este grupo de pacientes. Si bien la dislipidemia, diabetes tipo 2 y obesidad se asociaron a desenlaces en los pacientes de la cohorte, su porcentaje de presentación fue muy bajo y esto hace difícil la atribución y generalización de los resultados observados. Sobre las características clínicas basales, encontramos similitudes reportadas en otras cohortes como la asociación de úlceras digitales con la modificación de mRSS, enfermedad pulmonar intersticial con mortalidad, miositis con desarrollo de insuficiencia cardíaca y muerte, así como crisis renal por esclerodermia con mortalidad. Es de destacar la asociación de los frotos tendinosos con presencia de angina y mortalidad durante el seguimiento (RR 10.0 y RR 10.25 respectivamente), así como la presencia de disfagia con progresión del dominio cardíaco de Medsger (RR 9.85). Se deberá analizar en esta y otras cohortes la relevancia de estos hallazgos y buscar propuestas de mecanismos fisiopatológicos implicados en esta asociación, buscando desarrollar estrategias de intervención tempranas y prevenir desenlaces cardiovasculares.

Por los hallazgos del análisis univariado recalcamos la importancia de sistematizar la atención de los pacientes con ES y utilizar escalas validadas para medir la progresión de la enfermedad como el mRSS y la escala de gravedad de Medsger; En nuestro estudio observamos la relevancia de ambas con desenlaces cardíacos y mortalidad en ES.

Los estudios de gabinete iniciales como el electrocardiograma de 12 derivaciones, el ecocardiograma transtorácico y la resonancia magnética mostraron ser útiles para la detección de pacientes con afección cardíaca y progresión de ES medida por escala de gravedad de Medsger. Contamos con pocos reportes de Holter durante el seguimiento de los pacientes de la cohorte, y de los 9 reportados, todos presentaron hallazgos inespecíficos que hacen difícil su interpretación o atribución a la afección cardíaca por ES. Las observaciones derivadas de los estudios de gabinete iniciales en nuestros pacientes van en la misma línea con las

recomendaciones sobre la importancia de su realización, y se deberán generar estrategias para favorecer su mayor generalización en el primer y segundo nivel de atención.

Actualmente sigue siendo un reto la definición de afección cardíaca primaria y secundaria en ES pero queda clara la relevancia de seguir estudiando sobre este tema por las implicaciones en la salud y la vida de las personas con ES. El daño ocasionado en el corazón muchas veces no es posible estar monitoreando de forma constante, por practicidad o por costos, y en la actualidad no existe un método único para evaluarlo, pero con el advenimiento de nuevas tecnologías y mayor accesibilidad a estudios de gabinete será posible definir criterios más estrictos para su estudio. No hay que olvidar la importancia de las manifestaciones durante el seguimiento porque su asociación con el daño orgánico está demostrado pero aún queda comprender los mecanismos fisiopatológicos implicados en los mismos. Queda pendiente determinar la importancia de biomarcadores y desarrollar estrategias como la medición seriada de los mismos en momentos de actividad grave, aunque aún no se cuenta con un instrumento validado para esto. Se concluye que las alteraciones electrocardiográficas basales, fibrosis miocárdica en RMN, derrame pericárdico, mayor puntaje de mRSS y de la escala de gravedad de Medsger se asociaron con desenlaces cardíacos adversos en una cohorte de ES. Se requieren más estudios que evalúen el impacto de intervenciones tempranas para mejorar su pronóstico.

X. ANEXOS

Tabla 1. Tratamientos.		
Afección cardíaca		Tratamiento y/o recomendaciones
Enfermedad pericárdica (ESC 2015) ⁹⁴	Pericarditis aguda	Aspirina (750-1000 mg cada 8 horas por 1-2 semanas) ó AINEs (ibuprofeno 600 mg cada 8 horas por 1-2 semanas) con protección gástrica . Colchicina (0.5 mg diarios [<70 kg] ó dos veces por día [≥70 kg] por 3 meses) como terapia adyuvante al tratamiento con aspirina/AINEs.
	Pericarditis incesante, crónica y recurrente	Se recomienda utilizar aspirina o AINEs hasta que se alivien los síntomas + colchicina (por 6 meses) si presenta pericarditis recurrente.
	Pericarditis constrictiva	Si existe falla cardíaca derecha, utilizar diuréticos, restricción de líquidos y sodio. La cirugía está contraindicada en la mayoría de los casos; considerar en la presentación crónica.
	Derrame pericárdico	Tratar sólo si es sintomático; descartar crisis renal por escleroderma. ¹⁸ Cuidado con los diuréticos en caso de falla cardíaca derecha. Pericardiocentesis sólo en casos sintomáticos graves ó evidencia de taponamiento cardíaco. Está contraindicada en pacientes con HAP. significativa ó disfunción del ventrículo derecho.
Insuficiencia cardíaca (ESC 2021) ⁹⁵ (AHA/ACC/HF SA 2022) ⁹⁶	Generalidades	Tratamiento médico guiado por guías actualizadas (TMGGA) ± Terapia de resincronización cardíaca, dispositivos de soporte mecánico o trasplante cardíaco. Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo: Tratamiento sintomático (p. ej., diuréticos), control adecuado de la presión arterial sistémica. Disfunción del ventrículo derecho (VD): Tratamiento sintomático (p ej., diuréticos), digoxina, test hemodinámico para descartar HAP.

	<p>Insuficiencia cardíaca NYHA II-IV FEVI reducida ≤ 40%</p>	<p>Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) + Beta-bloqueador + Antagonista de los receptores mineralocorticoides para disminuir el riesgo de hospitalización y muerte al menos que estén contraindicadas o no sean toleradas.</p> <p>Se recomienda Dapagliflozina ó empagliflozina para reducir riesgo de hospitalización y muerte.</p> <p>Sacubitril/valsartán como sustitución de IECA para reducir riesgo de hospitalización y muerte.</p>
	<p>Insuficiencia cardíaca con/sin síntomas + FEVI intermedia (41-49%) e ICC con FEVI preservada (>50%)</p>	<p>IC con FEVI intermedia</p> <p>Para reducir el riesgo de hospitalización y muerte, se puede considerar IECA ó ARA2 y/ó BB y/ó ARM y/ó Sacubitril/valsartán .</p> <p>IC con FEVI preservada</p> <p>Se recomienda cribado y tratamiento de las causas cardiovasculares y no cardiovasculares, así como el control de las comorbilidades.</p>
	<p>Insuficiencia cardíaca avanzada</p>	<p>Vericiguat en aquellos que empeoró su clase funcional a pesar de tratamiento con IECA (ó ARA2) + BB + ARM.</p> <p>En casos de IC avanzada refractaria a tratamiento médico/terapia mecánica y sin contraindicaciones absolutas, se recomienda trasplante cardíaco.</p> <p>Inotrópicos continuos y/o vasopresores en pacientes con FEVI disminuida y evidencia de hipoperfusión orgánica como terapia puente a trasplante cardíaco.</p>
<p>Disfunción del sistema de conducción cardíaco y arritmias</p>	<p>Arritmias ventriculares (AHA 2017)⁹⁷ (ESC 2022)⁹⁸</p>	<p>Individualizar el tratamiento de cada paciente (TMGGA) (AHA 2017, ESC 2022)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Antiarrítmicos ó considerar ablación o desfibrilador-cardioversor implantable en pacientes seleccionados. (AHA 2017, ESC 2022) -Cardioversión eléctrica con anestesia/sedación se recomienda como primera línea en taquicardia ventricular sostenida monomórfica. (ESC2022) -Tratamiento médico óptimo (TMGGA) en pacientes con IC FEVI reducida. (ESC 2022) -Desfibrilador implantable en aquellos con esperanza de vida > 1 año. (ESC 2022) <p>Pacientes hemodinámicamente inestables:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Reanimación cardiopulmonar de acuerdo con los algoritmos del soporte cardiovascular avanzado

		<p>(ACLS por sus siglas en inglés), antiarrítmicos (p. ej., amiodarona intravenosa), desfibrilación. (AHA 2017, ESC 2022)</p> <p>Pacientes hemodinámicamente estables:</p> <p>-Administración de antiarrítmicos (p. ej., procainamida, etc). (AHA 2017, ESC 2022)</p>
	<p>Arritmias supraventriculares (AHA 2015)⁹⁹ (ESC 2019)¹⁰⁰</p>	<p>Generalidades¹⁸</p> <ul style="list-style-type: none"> -Precaución con el uso de antiarrítmicos en ES. -Se prefieren calcio-antagonistas no dihidropiridínicos. -Evitar betabloqueadores si presenta fenómeno de Raynaud. <p>Individualizar el tratamiento de cada paciente (TMGGA) (AHA 2015) (ESC 2019)</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maniobras vagales, adenosina como tratamiento agudo en taquicardia supraventricular. -Cardioversión eléctrica sincronizada en pacientes con TSV inestable sin respuesta a maniobras vagales y adenosina. -Diltiazem, verapamilo o beta bloqueadores IV en TSV estable. -Para manejo de flutter atrial: ibutilide, flecainida/propafenona, verapamilo/diltiazem. No se recomiendan digitálicos. (ESC 2019)
	<p>Bradiarritmias (AHA 2018)¹⁰¹</p>	<p>Generalidades</p> <ul style="list-style-type: none"> -La guía de la AHA 2018 menciona a la ES como condición asociada a bradiarritmias y trastornos en la conducción cardíaca. -Utilización de marcapasos de acuerdo con las recomendaciones de las guías estándar. <p>Manejo médico agudo de bradicardia atribuida a bradicardia sinusal sintomática o bloqueo AV:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Atropina 0.5-1 mg IV (repetir cada 3-5 minutos hasta dosis máxima de 3 mg). -Dopamina 5-20 mcg/kg/min IV (comenzar en 5 mcg/kg/min e incrementar 5 mcg/kg/min cada 2 minutos). -Isoproterenol 20-60 mcg IV en bolo, seguido de dosis de 10-20 mcg, o infusión de 1-20 mcg/min basado en respuesta de frecuencia cardíaca. -Epinefrina 2-10 mcg/min IV o 0.1-0.5 mcg/kg/min IV titulada para efectos deseados.

		<p>Bloqueo AV de 2do o 3er grado asociado a IAM inferior: -Aminofilina 250mg IV en bolo.</p> <p>Sobredosis de bloqueador de canales de calcio: -Cloruro de calcio 10%, 1-2 g IV cada 10-20 minutos o infusión de 0.2-0.4 ml/kg/h. -Gluconato de calcio 10% 3-6 g IV cada 10-20 minutos o infusión de 0.6-1.2 ml/kg/h.</p> <p>Sobredosis de betabloqueadores o inhibidores de los canales de calcio: -Glucagon 3-10 mg IV en infusión a 3-5 mg/h. -Dosis altas de insulina: 1 UI/kg en bolo seguido de infusión de 0.5 U/kg/h.</p> <p>Sobredosis de digoxina: - Fragmento de Ac de digoxina dependiendo la concentración sérica de digoxina.</p> <p>Postrasplante cardíaco: -Aminofilina 6 mg/kg en 100-200 ml IV para 20-30 min. -Teofilina 300 mg IV seguido de dosis oral de 5-10 mg/kg/d titulado hasta efecto.</p> <p>Lesión de médula espinal: -Aminofilina 6 mg/kg en 100-200 ml IV para 20-30 min. -Teofilina dosis oral 5-10 mg/kg/d titulado hasta efecto.</p>
<p>Cardiopatía isquémica (AHA 2013) ¹⁰² (ESC 2017) ¹⁰³ (AHA 2014) ¹⁰⁴ (ESC 2020) ¹⁰⁵</p>	<p>Generalidades</p>	<p>Daño microvascular por enfermedad de arterias coronarias: Stent coronario o tratamiento médico estándar coronario; estatinas. ¹⁸</p> <p>Los glucocorticoides y los AINES son potencialmente dañinos en el tratamiento de pericarditis post IAM con elevación del ST (AHA 2013)</p> <p>Oxígeno suplementario si SaO₂ < 90% ó PaO₂ < 60 mmHg). (ESC 2017)</p> <p>Considerar opioides IV titulados para alivio de dolor. (ESC 2017)</p> <p>Considerar benzodiazepinas en caso de pacientes con mucha ansiedad. (ESC 2017)</p>

Infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST) (AHA 2013)¹⁰² (ESC 2017)¹⁰³

AHA 2013 Terapia de reperfusión coronaria en las primeras 12 horas del inicio de síntomas:

-Se recomienda envío a centros con capacidad de intervención coronaria percutánea (ICP) primaria en < 90 minutos. (AHA 2013)

-La guía de ESC 2017 recomienda realizar ICP en < 120 minutos. (ESC 2017)

-Si se anticipa un retraso en el envío para ICP, utilizar terapia fibrinolítica en < 120 min (se debe administrar en los primeros 30 minutos de llegada al hospital).

-ICP primaria en pacientes con IAM con EST y síntomas isquémicos de < 12 horas de duración.

-ICP primaria en pacientes con IAM con EST y choque cardiogénico o ICC grave aguda sin importar el tiempo de inicio del IAM.

Terapia antitrombótica adyuvante para ICP primaria:

-Aspirina 162-325 mg antes de ICP. Mantenimiento 81 mg/d después de ICP de forma indefinida.

-Inhibidor del receptor P2Y12 lo más temprano posible. Clopidogrel 600 mg ó Prasugrel 60 mg ó Ticagrelor 180 mg. Se debe dar por 1 año en pacientes con IAM y EST que se les coloca un stent coronario durante el ICP. Dosis de mantenimiento: Clopidogrel 75 mg daily ó Prasugrel 10 mg/d ó Ticagrelor 90 mg/12h.

Terapia de anticoagulación:

-Se recomienda anticoagulación en todos los pacientes durante ICP primaria. (AHA Y ESC)

-En pacientes con trombocitopenia inducida por heparina, se recomienda bivalirudina durante ICP primaria. (ESC 2017)

-No se recomienda Fondaparinux para ICP primaria. (ESC 2017)

Iniciar betabloqueadores en las primeras 24 horas del IAMEST y continuar al egreso.

-Contraindicaciones: datos de IC, evidencia de baja carga, aumento de riesgo de choque cardiogénico, intervalo PR interval >0.24 seconds, bloqueo AV de 2 o 3 grado, asma activa, enfermedad pulmonar restrictiva.

Infarto del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) (AHA 2014) ¹⁰⁴, (ESC 2020) ¹⁰⁵	Estratificación del riesgo y tratamiento médico (oxígeno, nitratos, analgésicos, beta bloqueadores en pacientes seleccionados, calcioantagonista no hidropiridínico en pacientes seleccionados, manejo de lípidos) de acuerdo con guías actuales. (AHA 2014, ESC 2020)
---	--

Autores	Población de estudio/ Tipo de estudio/ n	Edad en años	% Mujer	Esic/ Esdc %	Duración de ES en años	Anticuerpos (Acs)	Afección cardíaca	
Akesson y Wollheim 81	Suecia/ Transversal/ 100	Al dx Esic 41, Esdc 48	67	63/67	NR	64 ANA	Cardiomegalia por radiografía ECG anormal: cambios no específicos en ST o cambios en onda T, BCRD, hemibloqueo o patrón de IAM	26% 29%
Al-Adhath y Al-Sayed 82	Irak/ Transversal/ 75	Incidencia pico: 20-39	89	NR	NR	67 ANA	ECG anormal (no definido)	4%
Arias-Nunez y col. 83	España/ Prospectivo/ 78	59.8 al dx	79	71/30	8.3 desde síntomas hasta diagnóstico o con 6.6 de seguimiento	97 ANA 67 ACA 17 Scl70	Pericarditis (ecocardiograma) Cardiomiopatía (ecocardiograma) Bloqueo AV 1, 2 y 3 BCRD, BCRI, BBF Arritmias: FA, TSV + ablación, TV	
Ashida y col. 84	Japón/ Transversal/ 211	31 (12-83)	91	55/45	7.4	87 ANA 29 ACA 32 Scl70	Cualquiera de los siguientes: Pericarditis sintomática Evidencia clínica de IC izquierda Arritmia que requiere tratamiento	7.1%
Caramaschi y col. 85	Italia/ Transversal/ 103	54.3	88	66/34	7 (1-46)	53 ACA 39 Scl70	Escala modificada de severidad de Medsger	22.3%
Czirjak y col. 86	Hungría/ Transversal/ 114	51.5	91	70/30	10.7	NR	Alteraciones en ECG, ICC y pericarditis (sin uremia)	33.3%
Eloranta y col. 87	Suecia/ Transversal/ 70	60 (19-93)	81	77/23	9	34 ACA 13 Scl70	IAM nuevo o previo, ICC, pleuritis o arritmia	39%
Ferri y col. 88	Italia/ Prospectivo/ 1012	50.5 (13.8) al ingreso	89	56/44	Desde inicio de enfermedad al	39 ACA 36 Scl70	Al menos 1 de los siguientes: pericarditis, ICC, arritmia severa	30% 35%

					ingreso: 5.1; Seguimie nto 12.2		y/o anomalía en la conducción AV: Basal Al seguimiento	
Steen y Medsgger 76	EUA/ Prospectivo/ 953	30% con síntomas cuando iniciaban arriba de 50 años	80	0/100	NR	NR	Afección cardíaca severa: cardiomiopatía con FEV1 disminuida y síntomas de ICC, síntomas de pericarditis o descompensación por derrame pericárdico o arritmia atribuible a ES que requiriera tratamiento	15%

Tabla 3. Principales manifestaciones cardíacas. ^{24, 56, 76}

Complicaciones cardíacas	Clasificación	Prevalencia (%)
Arritmias	Arritmias ventriculares	90
	Arritmias supraventriculares	66
	Latidos ventriculares prematuros	40
	Bloqueo completo de rama izquierda	16
	Bloqueo AV de primer grado	8
Enfermedad pericárdica	Pericarditis	77.5
	Tamponade cardíaco	Raro
	Pericarditis constrictiva	Raro
Disfunción miocárdica	Ventrículo derecho	69
	Ventrículo izquierdo	46
	Insuficiencia cardíaca	20-25
Enfermedad valvular	Prolapso de la válvula mitral	20
	Prolapso de la válvula aórtica	<5
	Prolapso de la válvula tricuspídea	Raro
	Estenosis valvular aórtica	Raro

XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allanore Y, Simms R, Distler O, Trojanowska M, Pope J, Denton C, et al. Systemic sclerosis. *Nature reviews Disease Primers*. 2015;1(1), 1-21.
2. Barnes J, Mayres M. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr. Opin. Rheumatol*. 2012;24, 165-170
3. Sobanski V, Giovannelli J, Allanore Y, et al. Phenotypes determined by cluster analysis and their survival in the prospective european scleroderma trials and research cohort of patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71:1553.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737–47.
5. Elhai M, Avouac J, Walker UA, et al. A gender gap in primary and secondary heart dysfunctions in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2016;75, 163-169.
6. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, Mueller U, Riemekasten G, G^onter C, et al. Older age onset of systemic sclerosis - accelerated disease progression in all disease subsets. *Rheumatology*, 2020;59:3380-3389.
7. Ferri C, Valentini G, Cozzi F, Sebastiani M, Michelassi C, La Montagna G, et al. Demographic, clinical and serologic features and survival in 1,012 italian patients. *Medicine*. 2002;81: 139-53.
8. Hanke K, Dähnrich C, Brückner C, Huscher D, Becker M, Jansen A, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11: R28.
9. Heine J. Über ein eigenartiges Krankheitsbild von diffuser sclerosis der haut und innerer organe. Aus dem Pathologischen Institut Rostock. 1926.
10. Parks J, Taylor M, Parks L, Silver R. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am*. 2014 Feb;40(1):87-102.

11. Weiss S, Stead E, Warren J, Bailey O. Scleroderma heart disease with consideration of certain other visceral manifestations of scleroderma. *Arch Intern Med (Chic)*. 1943;71(6):749-776.
12. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, Bruni C, Tomelleri A, Dagna L, et al. Interleukin-1 and systemic sclerosis: getting to the heart of cardiac involvement. *Front Immunol*. 2021 Mar 23;12:653950.
13. Silveira L. Afección cardíaca en la esclerosis sistémica. *Reumatol Clin*. 2006;2 Supl 3:S31-6
14. Deswal A, Follansbee W. Cardiac involvement in scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. 1996; Volume 22, number 4.
15. Champion H. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*. 2008 February; 34(1): 181–viii.
16. Marasini B, Massarotti M, Cossutta R. Scleroderma heart disease. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*. 2005; 18(4): 609-614.
17. Byers R, Marshall D, Freemont A. Pericardial involvement in systemic sclerosis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1997;56:393-394.
18. Hung G, Mercurio V, Hsu S, Mathai S, Shah A, Mukherjee M. Progress in understanding, diagnosing, and managing cardiac complications of systemic sclerosis. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21:68.
19. Thompson A. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *British Journal of Rheumatology*. 1998;37:1320-1323.
20. Hosoya H, Derk C. Clinically symptomatic pericardial effusions in hospitalized systemic sclerosis patients: demographics and management. *BioMed Research International*. 2008, June 4.
21. Satoh M, Tokuhira M, Hama N, Hirakata M, Kuwana M, Akizuki M, et al. Massive pericardial effusion in scleroderma: a review of five cases. *British Journal of Rheumatology*. 1995;34:564-567
22. D'Angelo W, Fries J, Masi A, Shulman L. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). *American Journal of Medicine*. 1969; 46.

23. Bulkley B, Ridolfi R, Salyer W, Hutchins G. Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation*. 1976 Mar;53(3):483-90.
24. Bissell L, Yusof M, Buch M. Primary myocardial disease in scleroderma – a comprehensive review of the literature to inform UK systemic sclerosis study group cardiac working group. *Rheumatology* 2017;56:882-895.
25. Vacca A, Meune C, Gordon J, Chung L, Proudman S, Assassi S, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2014;53, 1172-1177.
26. Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010;69: 1809–15.
27. Rojas J, Codina H, Medrano G, Simón A, Vera O, Vázquez J. Menor incidencia de daño grave en órganos diana en pacientes mexicanos con esclerosis sistémica con afección cutánea difusa. *Reumatol Clin*. 2008;4(1):3-7.
28. Guzik P, Han A, Shapiro S, Shaikh K. Complete heart block in systemic sclerosis with characterization on cardiac MRI. *Methodist Debaque Cardiovasc J*. 2020;16(2).
29. Wang Q, Shang Y, Li S, Wu Y, Wang C, Yan X. Complete heart block in systemic sclerosis. A case report and literature review. *Medicine*. October 19, 2018; 97:46(e13226).
30. Massie C, Hudson M, Tatibouet S, Steele R, Huynh T, Fritzler M, et al. Absence of an association between anti-Ro antibodies and prolonged QTc interval in systemic sclerosis: a multicenter study of 689 patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2014; 44:338-344.
31. Parks J, Taylor M, Parks L, Silver R. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin N Am*. 2014; 40:87–102.
32. Follansbee W, Curtiss E, Medsger T, Steen V, Uretsky B, Owens G, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984 Jan 19;310(3):142-8.

33. Gandhi Z, Fong H, Manaktala P, Malik F, Savani S, Gupta N, et al. Epidemiology and outcomes of takotsubo syndrome in hospitalizations with systemic sclerosis. *Cureus*. 2020; 12(8).
34. Fox B, Shimony A, Langleben D, Hirsch A, Rudski L, Schlesinger R, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083–1091.
35. Nickel N, Yuan K, Dorfmueller P, Provencher S, Lai Y, Bonnet S, et al. Beyond the lungs: systemic manifestations of pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. Jan 15, 2020; Vol 201, Iss 2, pp 148–157.
36. Domsic R, Rodríguez T, Lucas M, Fertig N, Medsger T. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis*. 2011 January;70(1).
37. Rodríguez T, Hinojosa A, Martínez C, Nuñez C, Torrico R, García J, et al. Distinctive autoantibody profile in mexican mestizo systemic sclerosis patients. *Autoimmunity*, November 2011;44(7): 576-684.
38. Gereide D, Turhan S, Hural R, Acibuca A, Kucuksahin O, Ozcan O, et al. Evaluation of global function of the heart in scleroderma patients. *Global Ventricular Function in Scleroderma*. 2014.
39. Bissell L, Anderson M, Burgess M, Chakravarty K, Coghlan G, Dumitru R, et al. Consensus best practice pathway of the UK systemic sclerosis study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2017;56:912-921.
40. Rodríguez T, Morelos M, Hernández P, Montero K, Martínez C, Reyes C, et al. Assessment of myocardial fibrosis and microvascular damage in systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and coronary angiotomography. *Rheumatology*. 2015;54:657-654
41. Assassi S, del Junco D, Sutter K, McNearney T, Reveille J, Karnavas A, et al. Clinical and genetic factors predictive of mortality in early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 2009 October 15; 61(10):1403-1411.
42. Chapin Russell, Hant F. Imaging of scleroderma. *Rheum Dis Clin N Am*. 2013;39:515-546.

43. Nordin A, Bjömadal L, Larsson A, Svenungsson E, Jensen K. Electrocardiography in 110 patients with systemic sclerosis: a cross-sectional comparison with population-based controls. *Scand J Rheumatol*. 2014;43:221-225.
44. Ciftci O, Mesut A, Yavuz B, Akdogan A, Aytemir K, Tokgozoglu L, et al. Cardiac repolarization abnormalities and increased sympathetic activity in scleroderma. *Journal of The National Medical Association*. 2007;97(3).
45. Meune C, Avouac J, Wahbi K, Cabanes L, Wipff J, Mouthon L, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care. A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis & Rheumatism*. 2008;58(6):1803-1809.
46. Baron M. Pros and cons of echocardiography in the screening, diagnosis and follow-up of patients with systemic sclerosis pulmonary arterial hypertension- a rheumatologist's perspective. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017; 2(2): 108-114.
47. Maione S, Cuomo G, Giunta A, Tanturri de Horatio L, La Montagna G, Manguso F, Alagia I, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2005.
48. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, Carpentier P, Guillevin L, Kahan A, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2008;76: 31-36.
49. Lazak W, Kopec G, Tomkiewicz L, Rubis P, Dziedzic H, Suchon E, et al. Heart structure and function in patients with generalized autoimmune diseases: echocardiography with tissue doppler study. *Acta Cardiologica*. 2017;66(2) 159-165.
50. Gowda R, Khan I, Sacchi T, Vasavada B. Scleroderma pericardial disease presented with a large pericardial effusion a case report. *Angiology*. 2002; 52(1).

51. Candell J, Armadans L, Pilar C, Castell j, Fonollosa V, García H, Vaqué J, et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1996;39(7):1138-1145.
52. Lee D, Hinchcliff M, Sarnari R, Stark M, Lee J, Koloms K, et al. Diffuse cardiac fibrosis quantification in early systemic sclerosis by magnetic resonance imaging and correlation with skin fibrosis. *J Scleroderma Relat Disord*. 2018 June; 3(2): 159–169.
53. Rodríguez T, Rosales S, Kimura E, Hernández P, Mercado P, Benavidez S. Myocardial fibrosis detected by magnetic resonance imaging, elevated U-CRP and higher mRSS are predictors of cardiovascular complications in systemic sclerosis (SSc) patients. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 49 (2019) 273-278
54. Bezante G, Rollando D, Sessarego M, Panico N, Setti M, Filaci G, et al. Cardiac magnetic resonance imaging detects subclinical right ventricular impairment in systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2007;34:2431-2437.
55. Hachulla A, Launay D, Gaxotte V, Lamblin N, Devos P, Hatron P, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1878-1884.
56. Nie L, Wang X, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal* 2019;132(23).
57. Friedrich M, Sechtem U, Shulz J, Holmvang G, Alakija P, Cooper L, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* . 2009 Apr 28;53(17):1475-87.
58. Mavrogeni S, Koutsogergopoulou, Karabela G, Stavropoulos E, Katsifis G, Raftakis J, et al. Silent miocarditis in systemic sclerosis detected by cardiovascular magnetic resonance using Lake Louise criteria. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2017; 17:187.
59. Kahan A, Coghlan G, McLaughlin V. Cardiac complications of systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun;48 Suppl 3:iii45-8.

60. Sanges S, Giovannelli J, Sobanski V, Morell-Dubois S, Maillard H, Lambert M. Factors associated with the 6-minute walk distance in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Research & Therapy*. 2017; 19:279.
61. Barsotti S, Stagnaro C, d'Ascanio A, Parma A, Emdin M, Conti U, et al. High sensitivity troponin might be a marker of subclinical scleroderma heart involvement: a preliminary study. *J Scleroderma Relat Disord*. 2017; 2(3): 183-187.
62. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008; 47:v51-v53.
63. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, Weber S, Kahan A, Meune C. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis*. 2009;68:1885-1889.
64. Dumitru R, Bissell L, Erhayiem B, Kidambi A, Dumitru A, Fent G, et al. Cardiovascular outcomes in systemic sclerosis with abnormal cardiovascular MRI and serum cardiac biomarkers. *RMD Open* 2021;7:e001689.
65. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 1994;37.
66. Hanke K, Dähnrich C, Brückner C, Huscher D, Becker M, Jansen A, et al. Diagnostic value of anti-topoisomerase I antibodies in a large monocentric cohort. *Arthritis Research & Therapy*. 2009;11:R28.
67. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis C, Medsger T. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2009;60(4).
68. Ceribelli A, Cavazzana I, Franceschini F, Airò P, Tincani A, Cattaneo R, et al. Anti-Th/To are common antinucleolar autoantibodies in Italian patients with scleroderma. *The Journal of Rheumatology*. 2010;37:10.
69. Chialà A, Rotondo C, Praino E, Natuzzi D, Cacciapaglia F, Iannone F. Possible role of adipocytokines in systemic sclerosis-associated small pericardial effusion. *Journal of Scleroderma and Related Disorders*. 2018;3(2) 153-158.

70. Collet J, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt D, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation.
71. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes A, Crea F, Goudevenos J, et al. 2017 ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal*. 2018;39:119-177.
72. Ponikowski P, Voors A, Anker S, Bueno H, Cleland J, Coats A, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*. 2016.
73. Nie L, Wang X, Zhang T, Xue J. Cardiac complications in systemic sclerosis: early diagnosis and treatment. *Chinese Medical Journal*. 2019;132(23).
74. Valentini G, Huscher D, Riccardi A, Fasano S, Irace R, Messiniti V, et al. Vasodilators and low-dose acetylsalicylic acid are associated with a lower incidence of distinct primary myocardial disease manifestations in systemic sclerosis: results of the DeSSciper inception cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2019;0:1-7.
75. Ferdowsi N, Huq M, Stevens W, Hudson M, Wang M, Tay T, et al. Development and validation of the scleroderma clinical trials consortium damage index (SCTC-DI): a novel instrument to quantify organ damage in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2019; 0:1-10.
76. Steen V, Medsger T. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis & Rheumatism*. 2000; 43(11): 2437-2444.
77. Medsger TA, Masi AT. Survival with scleroderma. 2. Lifetable analysis of clinical and demographic factors in 358 male vs veteran patients. *J Chronic Dis* 1973;26:64760
78. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H, Sterz M. A Semiquantitative measure of cardiac involvement that improves prediction of prognosis in systemic sclerosis. *Arthritis & Rheumatism*. 2010;34(11), 1371–1380.

79. Gawalko M, Balsam P, Lodzinski P, Grabowski M, Krzowski B, Opolski G, et al. Cardiac arrhythmias in autoimmune diseases. *Circulation Journal*. January 2020.
80. Ross L, Prior D, Proudman S, Vacca V, Baron M, Nikpour M. Defining primary systemic sclerosis heart involvement: a scoping literature review. *Seminars in Arthritis & Rheumatism*. 2018.
81. Akesson A, Wollheim F. Organ manifestations in 100 patients with progressive systemic sclerosis: a comparison between the CREST syndrome and diffuse scleroderma. *Br J Rheumatol*. 1989 Aug;28(4):281-6.
82. Al-Adhadh R, Al-Sayed T. Clinical features of systemic sclerosis. *Saudi Med J* 2001;22:333–6.
83. Arias-Nunez MC, Llorca J, Vazquez-Rodriguez TR et al. Systemic sclerosis in northwestern Spain: a 19-year epidemiologic study. *Medicine* 2008;87:272–80.
84. Ashida R, Ihn H, Mimura Y et al. Clinical and laboratory features of Japanese patients with scleroderma and telangiectasia. *Clin Exp Dermatol* 2009;34:781–3.
85. Caramaschi P, Canestrini S, Martinelli N et al. Scleroderma patients nailfold videocapillaroscopic patterns are associated with disease subset and disease severity. *Rheumatology* 2007;46:1566–9.
86. Czirjak L, Nagy Z, Szegedi G. Systemic sclerosis in the elderly. *Clin Rheumatol* 1992;11:483–5.
87. Eloranta M, Franck K, Lövgren T, Kalamajski S, Rönnblom A, Rubin K, et al. Type I interferon system activation and association with disease manifestations in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2010 Jul;69(7):1396-402.
88. Ferri C, Valentini G, Cozzi F et al. Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1,012 Italian patients. *Medicine* 2002;81:139–53.
89. Hegedüs I, Czirják L. Left ventricular wall motion abnormalities in 80 patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*. 1995 Mar;14(2):161-4.

90. Valentini G, Vitale D, Giunta A, Maione S, Gerundo G, Arnesi M, et al. Diastolic abnormalities in systemic sclerosis: evidence for associated defective cardiac functional reserve. *Ann Rheum Dis.* 1996 Jul;55(7):455-60.
91. Armstrong G, Whalley G, Doughty R, Gamble G, Flett S, Tan P, et al. Left ventricular function in scleroderma. *Br J Rheumatol.* 1996 Oct;35(10):983-8
92. Coghlan J, Denton C, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014 Jul;73(7):1340-9.
93. Morrisroe K, Huq M, Stevens W, Rabusa C, Proudman S, Nikpour M, et al. Risk factors for development of pulmonary arterial hypertension in Australian systemic sclerosis patients: results from a large multicenter cohort study. *BMC Pulm Med.* 2016 Sep 27;16(1):134.
94. Adler Y, Charron P, Imazio M, Badano L, Barón G, Bogaert J, et al. 2015 ESC Guidelines for the diagnosis and management of pericardial diseases: The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) Endorsed by: The European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J.* 2015 Nov 7;36(42):2921-2964.
95. McDonagh T, Metra M, Adamo M, Gardner R, Baumhach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021 Sep 21;42(36):3599-3726.
96. Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, Allen L, Byun J, Colvin M, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Card Fail.* 2022 May;28(5):e1-e167.
97. Al-Khatib S, Stevenson W, Ackerman M, Bryant W, Callans D, Curtis A, et al. 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2018 Sep 25;138(13):e210-e271.

98. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winnkel B, Behr E, Blom N, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21;43(40):3997-4126.
99. Page R, Joglar J, Caldwell M, Calkins H, Conti J, Deal B, et al. 2015 ACC/AHA/HRS Guideline for the Management of Adult Patients With Supraventricular Tachycardia: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2016 Apr 5;133(14):e471-505.
100. Brugada J, Katritsis D, Arbelo E, Arribas F, Baz J, Blomström C, et al. 2019 ESC Guidelines for the management of patients with supraventricular tachycardia. *European Heart Journal*. 2020;41, 655720
101. Kusumoto F, Schoenfeld M, Barrett C, Edgerton J, Ellenbogen K, Gold M, et al. 2018 ACC/AHA/HRS Guideline on the Evaluation and Management of Patients With Bradycardia and Cardiac Conduction Delay: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines, and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*. 2019 Aug 20;74(7):932-987.
102. O'Gara P, Kushner F, Ascheim D, Casey D, Chung M, de Lemos J, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* . 2013 Jan 29;127(4):e362-425.
103. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes M, Bucchiarelli C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018 Jan 7;39(2):119-177.

104. Amsterdam E, Wenger N, Brindis R, Casey D, Theodore G, Holmes D, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* . 2014 Dec 23;64(24):e139-e228.
105. Collet J, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt D, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* . 2021 Apr 7;42(14):1289-1367.